

札幌医誌 55 (3) 215~226 (1986)

小脳虫部の眼位制御に果す役割

第2報 ネコ小脳と舌下神経前位核における機能的接続様式

大塚 賢二

札幌医科大学生理学第2講座 (主任 青木 藩 教授)

Role of the Cerebellar Vermis in the Control of Eye Position

II. Functional Role of Cerebello-Prepositus Circuit in the Cat

Kenji OHTSUKA

Department of Physiology (Section 2), Sapporo Medical College

(Chief: Prof. M. Aoki)

In the previous study, we reported the properties of eye movements evoked by the stimulation of the vermis, lobules V-VII in the cat, and suggested that the vermis played an important role in the control of eye position. In the present study, the neuronal connection between the cerebellum and the prepositus hypoglossi nucleus (PHN) which has recently been regarded as a premotor center encoding mainly horizontal eye position was investigated in *encéphale isolé* cats.

1) The single unit activities of about 100 neurons in PHN as well as the neighboring dorso-medial medullary reticular formation were recorded during spontaneous eye movements or vestibular nystagmus. The activities of 49 neurons were obviously related to eye movements. The discharge rate in 36 (73%) of the neurons was closely proportional to the eye position. Anti- and monosynaptic orthodromic spikes evoked by the stimulation of PHN or fastigial nucleus (FN) were recorded in the contralateral FN or PHN, respectively. PHN neurons were found to be mutually connected with the contralateral FN neurons by excitatory monosynaptic pathways.

2) Repetitive stimulation (200 Hz, 10 μ A) of FN increased the tonic discharge of the contralateral PHN neurons, and this activation continued for 3-5 seconds after the cessation of the stimulation. Repetitive stimulation (200 Hz, 20 μ A) of the vermis, lobule VI reduced the tonic discharge of the contralateral PHN neurons which encoded the ipsilateral horizontal eye position, and increased the tonic discharge of the ipsilateral PHN neurons. The eye deviated to the ipsilateral horizontal direction. The stimulation of lobule V or VII had no effect on the tonic discharge of the contralateral PHN neurons which encoded the ipsilateral horizontal eye position.

3) Microinjection of lidocaine hydrochloride into FN reduced the excitability of the contralateral PHN neurons, and the cats were unable to maintain an eccentric eye position. The eye returned to the neutral position by post-saccadic drift. The post-saccadic drift was exponential in shape and had a time constant of 1.4 sec. Microinjection of bicuculline (GABA antagonist) into FN increased the tonic discharge of the contralateral PHN neurons, and the eye deviated to the contralateral horizontal direction.

These findings strengthen the view that there exists a mutual excitatory connection (reverberating circuit) between PHN and FN which generate background facilitation in PHN neurons and the excitability of this circuit is controlled by the inhibitory output of the vermis, lobule VI.

(Received January 10, 1986 and accepted February 24, 1986)

Key words: Cerebellar vermis, Fastigial nucleus, Prepositus hypoglossi nucleus, Eye position control

1 緒言

著者は、第1報¹⁾においてネコを用い小脳虫部の第V-VII小葉の微小電気刺激により誘発される眼球運動の特性について報告した。誘発された眼球運動は、刺激前の眼位に関係なく一定の最終ゴールに到達し、そのゴール位置は、刺激のパラメータに依存して変化した。このことから、小脳虫部の第V-VII小葉が眼窩内での眼球位置の制御に重要な役割を果している可能性が示唆された。

眼位及び眼球運動の制御において、小脳虫部は、視覚性あるいは外眼筋からの固有感覚性入力を処理し²⁻⁶⁾、これらの情報をもとに脳幹内に存在する眼球運動のジェネレーター⁷⁾を制御しているものと考えられる。最近、舌下神経前位核 (*prepositus hypoglossi nucleus*, PHN. 以下、前位核とする)におけるニューロンの発射頻度が眼位と高い相関を示し、眼位制御に重要な役割を果している可能性が、Lopez-Barneo^{8,9)}及びBaker *et al.*¹⁰⁾により示された。さらに、前位核は、室頂核 (*fastigial nucleus*, FN)から入力を受けていることが解剖学的に明らかにされている^{11,12)}。以上のことから、小脳虫部が室頂核並びに前位核を介して眼位を制御している可能性が考えられる。

そこで、本研究では小脳虫部における眼位の制御様式を明らかにする目的で、小脳虫部の第V-VII小葉及び室頂核と前位核との接続様式及びその機能について解析した。解析にあたっては、電気生理学的及び薬理学的手法を用い、特に次の3点について検討した。1) 室頂核または前位核の単発微小電気刺激により誘発される逆方向性及び順方向性発射をそれぞれ反対側の前位核または室頂核から記録し、この二つの核の間の接続様式を調べた。2) 局所麻酔薬である塩酸リドカイン (*lidocaine hydrochloride*)を室頂核内に微量注入することにより、室頂核ニューロンの活動をブロックし、これに伴う前位核ニューロンの発射活動及び眼位の変化を調べ、室頂核ニューロンの興奮性が前位核並びに眼位に及ぼす影響について検討した。3) 室頂核ニューロンは、小脳虫部のプルキンエ細胞 (*Purkinje cell*)よりGABA性シナプスを介して抑制を受けていることが知られている¹³⁾。そこで、室頂核内にGABA antagonistとしての作用を持つビククリン (*bicuculline*)を微量注入し、プルキンエ細胞の抑制性効果を遮断したときの前位核ニューロンの発射活動及び眼位の変化を調べ、小脳虫部皮質が室頂核と前位核間の神経回路並びに眼位に及ぼす制御作用について検討した。

なお、本研究の一部は第9回神経科学学術集会 (東京, 1985)において発表されたものである¹⁴⁾。

2 実験方法

2.1 標本の作製

実験には成ネコ (2.5~4.0 kg)を26匹用いた。標本は、第1報¹⁾の場合と同様に下位離断脳ネコ (*encephale isolé cat*)とした。ハロセンで麻酔導入後、気管カニューレ及び大腿動、静脈にカテーテルを挿入した。上部頸椎の椎弓切除を行なった後、脊髄をC₂上端部で全切断した。この後、ハロセンを停止し、無麻酔の状態とした。呼吸は人工呼吸器により維持した。

ネコを脳定位固定装置 (ナリング, SN-9型)に固定した後、小脳虫部、室頂核及び前位核への電極刺入のため、後頭骨の当核部位に小型モータードリルを用いて小孔をあけた。手術部位及び脳定位固定装置による圧迫部位には、除痛のため1%塩酸リドカインによる浸潤麻酔を施行した。この後の全身状態の維持については、第1報と同様に行なった。

2.2 ニューロンの細胞外記録及び微小電気刺激

細胞外記録用電極には、直径200 μ mのタングステン線の先端を電解研磨したものを絶縁塗料 (ISONEL-31)で被覆し、先端のみを露出させた電極抵抗3~7 M Ω のものを用いた。この電極をマニピュレーター (ナリング, SM-11型)に取り付け、脳定位アトラス¹⁵⁾に従い目的とする部位に刺入した。ニューロンの発射活動は、FET (field effect transistor)を用いた前置増幅器及び帯域幅50 Hz~10 KHzの高感度増幅器 (日本光電, AVH-10)により増幅した後、オシロスコープ (日本光電, VC-10)で観察した。また、ロングレコーディングカメラ (日本光電, RLR-6101)を用いてオシロスコープからニューロンの発射活動を直接撮影記録した。

小脳虫部、室頂核及び前位核の微小電気刺激には上記の細胞外記録用電極をそのまま刺激用電極として用いた。

2.3 眼球運動に伴う前位核及び背内側延髄網様体ニューロンの発射活動の導出記録

自発性眼球運動及び前庭性眼振に伴う前位核及びその直下の背内側延髄網様体 (*dorsomedial medullary reticular formation*, 以下DMRとする)におけるニューロンの発射活動の変化を記録した。前庭性眼振は、ISONEL被覆タングステン電極を2本はり合せた双極電極 (電極間距離, 約0.5 mm)を脳定位的に前庭神経の延髄への入口部付近に刺入し、これを連続電気刺激 (持続0.5 msの矩形波, 200 Hz)することにより

誘発した。前位核ニューロン（一部 DMR のニューロンを含む）は、自発性眼球運動及び前庭性眼振に対して同様の方向選択性を示した。このためそれぞれのニューロンの on direction の判定は、前庭性眼振に伴う応答を基準とした。

細胞外記録法により記録された発射活動が細胞体由来かあるいは軸索由来であるかが問題となるが、本研究では、陰性-陽性の二相性の発射（スパイク）を示すものを細胞体由来とした¹⁶⁾。

2.4 順方向性及び逆方向性発射によるニューロンの接続様式の解析

室頂核及び前位核の単発微小電気刺激($10\mu\text{A}$ 以下)により誘発される順方向性及び逆方向性発射をそれぞれ前位核及び室頂核から記録し、この二つの核の相互の接続様式を解析した。順方向性及び逆方向性発射の同定は三つの基準¹⁷⁾を用いて行なった。1) 潜時の変動：逆方向性発射の潜時のばらつきは通常 0.1 ms 以下であるが、順方向性発射の潜時はこれに較べ大きな変動を示すことが多い。2) 高頻度刺激に対する応答：逆方向性発射は、 1.5 ms 以下の間隔の二発刺激にも追従するが、順方向性発射は、一般に高頻度刺激には追従しない。3) 自発性発射との衝突の有無(collision test)：逆方向性発射では、自発性発射との衝突が認められるが、順方向性発射では見られない。

また、順方向性発射は、以下の方法により単シナプス性であるかどうかを判定した。逆方向性発射の潜時から 0.3 ms 引いた値をその経路における軸索の伝導時間(T)とし^{18,19)}、シナプスを一つ介することによる遅れ時間を最短の 0.6 ms とすると²⁰⁾、2シナプス性の順方向性発射の潜時は、 $T+0.6+0.6\text{ (ms)}$ より大きな値となる。従って本研究では、潜時が上記の値以下となるような順方向性発射を単シナプス性とした。ここで、逆方向性及び順方向性発射の潜時は、刺激の開始から各発射の開始までに要する時間とした。発射の開始時点が基線動揺のため不明確な場合は、基線からの振れが、各発射の振幅の10%以上となる時点を開始点とした。

2.5 塩酸リドカイン及びピククリンの室頂核内注入法

$10\mu\text{l}$ のハミルトンマイクロシリンジをマニピュレーター（ナリシゲ、SM-15型）に固定し、塩酸リドカイン(lidocaine hydrochloride)及びピククリン(bicuculline)を脳定位アトラス¹⁵⁾に従い室頂核に注入した。塩酸リドカイン（藤沢）は、1%のものを $2\sim 5\mu\text{l}$ 注入した。また、ピククリン(Sigma)は、生理食塩水により0.1%水溶液(W/V)とし、 $1\sim 5\mu\text{l}$ 注入した。

2.6 眼球運動の観察記録

第1報と同様に眼球運動は直流電気眼球図(DC-EOG)により記録した。DC-EOGの増幅は、高感度増幅器（日本光電、AVH-10）により行ない、オシロスコープで前位核ニューロンの発射活動と同時に観察した。DC-EOGの較正は、第1報と同様にCollins²¹⁾の方法に従い、眼球の移動幅を回転角度に換算することにより行なった。眼球の移動幅及び眼位は、一定位置から写真撮影することにより確認された。

2.7 刺激及び記録部位の同定

実験終了後、刺激電極及び記録電極に $50\mu\text{A}$ の直流電流を約30秒間通電し、刺激及び記録部位に小破壊巣(electrolytic lesion, 直径約 $100\mu\text{m}$)を作成した。Pentobarbital sodium(ネンブタール)を 30 mg/kg 静脈内投与し、深麻酔とした後、電極を留置したまま両側頸動脈より20%ホルマリンを約 50 cc 注入し、脳を灌流固定した。脳を摘出し、10%ホルマリンでさらに数日間固定した後、厚さ $60\mu\text{m}$ の凍結切片を作製した。切片をcresyl violetで染色した後、顕微鏡により観察し、小破壊巣の位置から刺激及び記録部位を同定した。この小破壊巣の解剖学的同定は、脳定位アトラス¹⁵⁾に従って行なった。

3 成 績

3.1 前位核ニューロンの発射特性

15匹のネコを用いて前庭神経刺激により誘発された前庭性眼振あるいは自発性眼球運動に伴う前位核及びその直下のDMRニューロンの発射頻度の変化を調べた(Fig. 1)。導出記録された約100個のニューロンの発射活動のうち、49個のニューロンの発射活動は、眼球運動と明らかな関連性を示した。これらのニューロンのうち47個のニューロンは、持続的な発射(tonic discharge, $120\sim 150\text{ impulses/s}$ 以下)を示したが、さらにこのうち26個のニューロンは、眼球運動の急速相に一致したバースト発射(burst discharge, $200\sim 400\text{ impulses/s}$)を示した。残りの2個のニューロンは、tonic dischargeを持たず、バースト発射だけを示した。

また、これら49個のニューロンの発射活動は、前庭性眼振及び自発性眼球運動に対して同様の方向選択性を有していた。この49個のニューロンは、その方向選択性から次の3群に分類された。1) 同側水平方向に眼位が偏位したときに発射頻度が増加するもの(39個)、2) 反対側水平方向に眼位が偏位したときに発射頻度が増加するもの(1個)、3) 下方に眼位が偏位したときに発射頻度が増加するもの(9個)であった。



Fig. 1 Typical discharge pattern of a prepositus neuron. The recording site of this neuron was located 3.0 mm caudal to the left abducens nucleus. A: Discharge pattern during vestibular nystagmus evoked by the right vestibular nerve stimulation. B: Discharge pattern during spontaneous eye movements. A horizontal DC-EOG is shown below the neural recording in each set.

Tonic discharge を示す 47 個のニューロンについて、その発射頻度と眼位との相関を調べた。この結果、36 個 (73%) のニューロンは、明らかに眼位と相関した発射活動を示した。典型的なニューロンの発射頻度と眼位の関係を Fig. 2 に示す。

今回記録されたニューロンは、前位核及びその直下の DMR において吻尾方向 P 7 から P 11 レベルにわたって分布していた (Fig. 3)。

3.2 前位核ニューロンの発射活動に対する小脳虫部皮質の刺激効果

同側水平方向に眼位が偏位したときに発射頻度が増加するニューロン 39 個のうち 21 個のニューロンについて小脳虫部第 V-VII 小葉の微小電気刺激の効果を調べた (Fig. 4)。これら 21 個のニューロンの発射活動は反対側第 VI 小葉の単発刺激 (約 $30 \mu\text{A}$) により刺激直後から約 100 ms の間完全に停止し、同側水平眼位をコードする前位核ニューロンは、反対側虫部第 VI 小葉から抑制性効果を受けているものと思われた。反対側の第 V 及び第 VII 小葉の刺激では、このような抑制性効果は認められなかった。同側の第 VI 小葉の単発刺激 (約 $50 \mu\text{A}$) の場合は、反対側の場合とは逆に潜時約 30 ms で約 100 ms 持続する促進性効果を認めた。

Fig. 4 A は、両側の前位核において同側水平眼位をコードするニューロンの発射活動を記録し、一侧の第 V-VII 小葉に単発微小電気刺激を加えたもので、第 VI 小葉の刺激の場合のみ反対側の前位核ニューロンの発

射活動に抑制性効果が認められた。また、刺激側と同側の前位核ニューロンでは、ほとんど自発性発射のない状態から、第 VI 小葉の刺激により約 140 impulses/s までその発射頻度が増加した。

さらに上記 21 個のニューロンについて、反対側の第 VI 小葉の連続微小電気刺激 (200 Hz, $20 \mu\text{A}$) の効果を

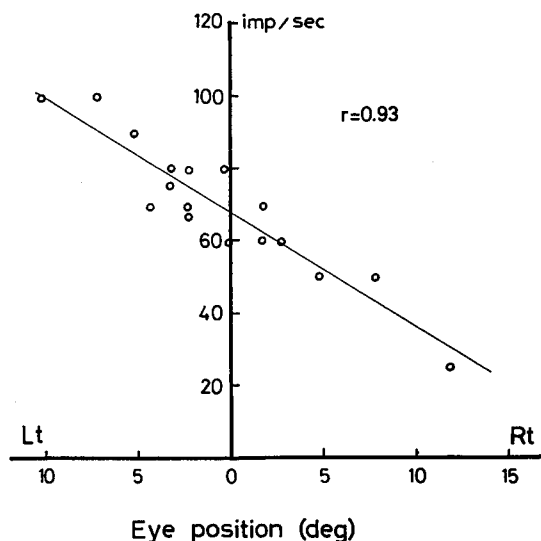


Fig. 2 Relationship between the discharge rate of the prepositus neuron and horizontal eye position. Solid line represents the regression line. r : correlation coefficient.

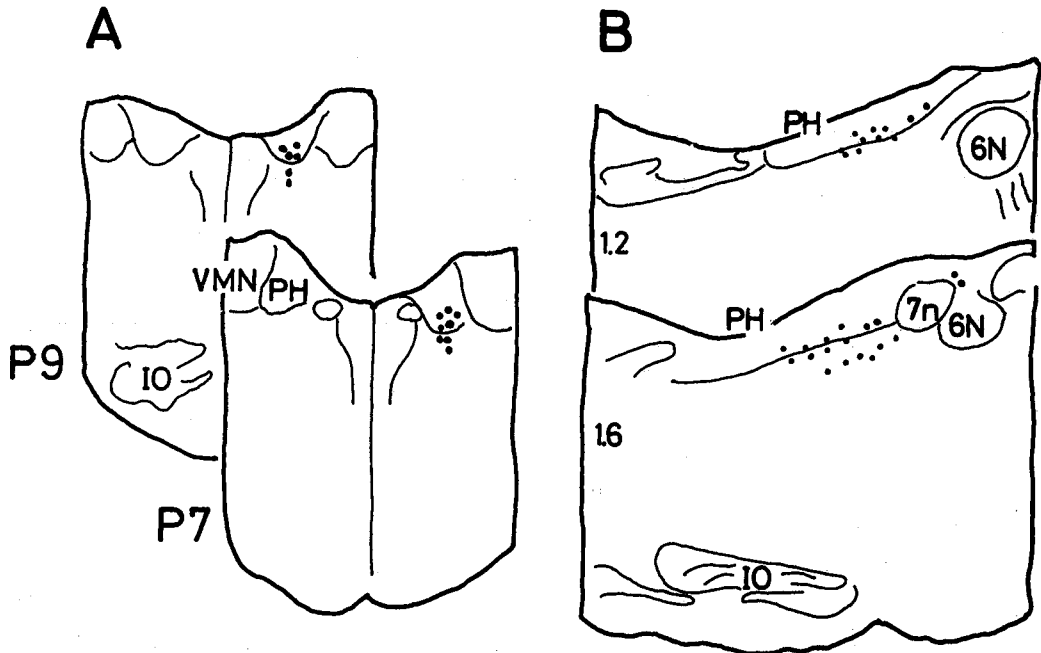


Fig. 3 Anatomical location of the recording sites of the neurons investigated in the present study. A: Transverse sections at the level of P7 (lower section) and P9 (upper section). B: Sagittal sections at 1.2 mm (upper section) and 1.6 mm (lower section) lateral to the midline. VMN: medial vestibular nucleus. PH: prepositus hypoglossi nucleus. IO: inferior olive. 6N: abducens nucleus. 7n: seventh cranial nerve.

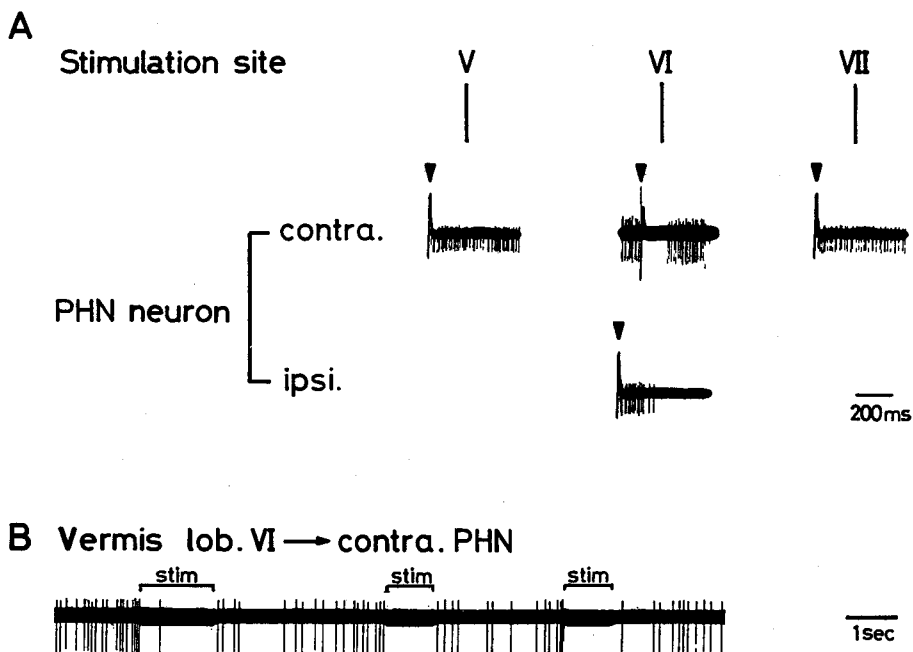


Fig. 4 Effects of stimuli of the vermis, lobules V-VII on prepositus neuron discharges. A: Single pulse stimulation of the each lobule. Each trace consists of 3-5 superimposed sweeps. B: Repetitive stimuli of the vermis, lobule VI. PHN: prepositus hypoglossi nucleus.

調べた。21 個のニューロンすべてにおいて刺激を持続している間、発射活動はほぼ完全に停止した。Fig. 4 B にその典型的な記録の 1 例を示す。

3・3 前位核と室頂核の間の神経回路とその特性

5 匹のネコを用いて前位核と室頂核との間の接続様式を解析した。前位核の単発微小電気刺激($10\mu\text{A}$ 以下)により誘発される逆方向性及び順方向性発射を反対側の室頂核において記録した (Fig. 5)。逆方向性発射の平均潜時は $0.70 \pm 0.15\text{ ms}$ (mean \pm SD, $N=20$) であった。一方、順方向性発射の平均潜時は $1.56 \pm 0.82\text{ ms}$ (mean \pm SD, $N=18$) で、このうち少なくとも 15 個 (83%) のニューロン発射は単シナプス性と考えられた。(この場合、後述する室頂核刺激による逆方向性発射の潜時から軸索の伝導時間を 0.6 ms とした。) 反対側の前位核刺激に応答するこれらのニューロンは、室頂核の中間部から尾側部にかけて記録された (Fig. 5 D)。逆方向性発射と順方向性発射の記録部位には、分布の差は認められなかった。

さらに、室頂核の単発微小電気刺激 ($10\mu\text{A}$ 以下) により誘発される逆方向性及び順方向性発射を反対側の前位核において記録した (Fig. 6)。逆方向性発射の

平均潜時は $0.91 \pm 0.36\text{ ms}$ (mean \pm SD, $N=17$) であった。一方、順方向性発射の平均潜時は、 $1.34 \pm 0.33\text{ ms}$ (mean \pm SD, $N=18$) であり、このうち少なくとも 16 個 (89%) のニューロン発射は単シナプス性と考えられた。(この場合、前述の前位核刺激による逆方向性発射の潜時から、軸索の伝導時間を 0.4 ms とした。) また、同一刺激部位で逆方向性発射と単シナプス性と思われる順方向性発射の両方が記録される場合が 3 例認められた (Fig. 6 D)。以上のように、反対側の室頂核刺激に応答するニューロンは、前位核内に広く分布し、逆方向性及び順方向性発射の記録部位における分布の差は認められなかった (Fig. 6 E)。

次に室頂核に連続微小電気刺激 (200 Hz , $10\mu\text{A}$) を加え、反対側の前位核において室頂核から単シナプス性入力を受けているニューロンの発射活動を記録した。記録した 10 個のニューロンのすべてにおいて、刺激の直後から刺激停止後 3-5 秒に及ぶ促進性効果が認められた。刺激を持続している間、前位核ニューロンの発射頻度は、刺激前の $10-20\text{ impulses/s}$ から約 180 impulses/s まで上昇し、刺激停止後も刺激前にくらべて高い値を示した。しかし、刺激停止後、発射頻度は

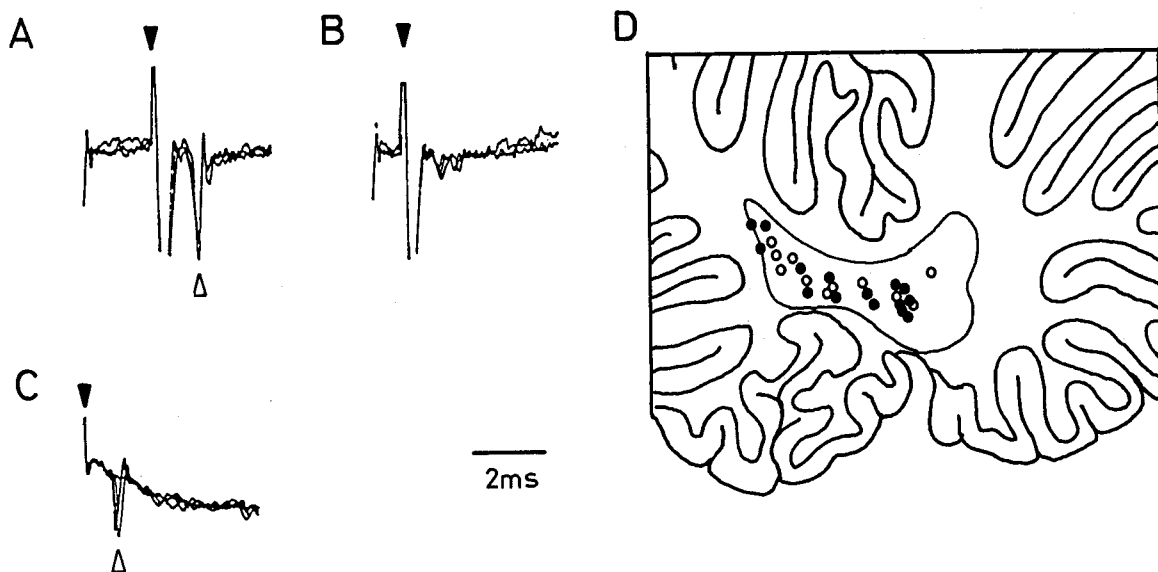


Fig. 5 Anti-and orthodromic activation of fastigial neurons following contralateral prepositus stimulation. Each trace in A-C consists of 3-5 superimposed sweeps. Filled triangles denote artifacts of the stimuli. Open triangles indicate anti- or orthodromic spikes. A and B: Collision test between orthodromic (spontaneous) and antidromic spikes. The sweeps were triggered by spontaneous spikes which were followed by the single shock stimuli of the contralateral prepositus hypoglossi nucleus. C: Example of orthodromic (monosynaptic) spikes. D: Recording sites of anti- (filled circles) and orthodromic spikes (open circles) projected on a representative sagittal section of the vermis at 1.6 mm lateral to the midline.

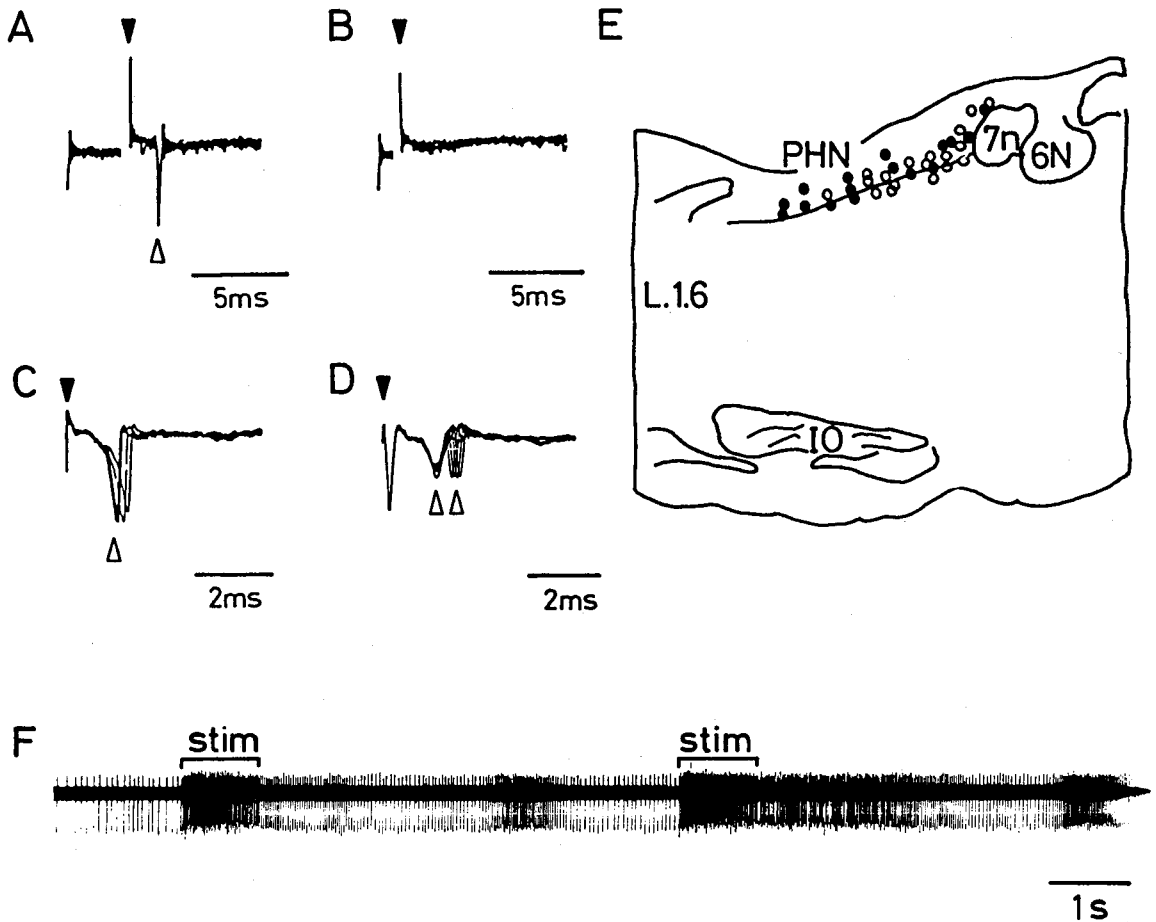


Fig. 6 Anti- and orthodromic spikes of prepositus neurons following contralateral fastigial stimulation. Each trace in A-D consists of 3-5 superimposed sweeps. Filled triangles denote artifacts of the stimuli. Open triangles indicate anti- or orthodromic spikes. A and B: Collision test between orthodromic (spontaneous) and antidromic spikes. The sweeps were triggered by spontaneous spikes which were followed by the single shock stimuli of the contralateral fastigial nucleus. C: Example of orthodromic (monosynaptic) spikes. D: Example of anti- and orthodromic spikes evoked by the stimulation of single site of the fastigial nucleus. E: Recording sites of anti- (filled circles) and orthodromic spikes (open circles) projected on a representative sagittal section of the brain stem at 1.6 mm lateral to the midline. F: Effect of repetitive stimuli of the fastigial nucleus on the contralateral prepositus neuron discharge. PHN: prepositus hypoglossi nucleus. 7n: seventh cranial nerve. 6N: abducens nucleus. IO: inferior olive.

徐々に低下し、3-5秒後には、ほぼ刺激前の値にもどった (Fig. 6 F).

3・4 片側室頂核の遮断効果

室頂核ニューロンの興奮性レベルが前位核ニューロンの発射活動並びに水平眼位に及ぼす効果を調べる目的で、3匹のネコを用い片側室頂核に塩酸リドカインを微量注入し、水平眼位をコードする反対側の前位核ニューロンの発射活動と眼位の変化を記録した (Fig. 7).

小脳虫部第VI小葉の右側または左側の連続電気刺激 (200 Hz, 50 μ A) により水平眼位をコードする同側の前位核ニューロンの発射頻度は増加し、刺激側と同側に向う急速性眼球運動 (saccade) が誘発された。第VI小葉の刺激を維持している間、前位核ニューロンの tonic discharge は、ほぼ一定レベルに維持されるが、徐々に低下する傾向を示し、これに従い眼位も徐々に正面位にもどる傾向を示した。このときの眼位変化の

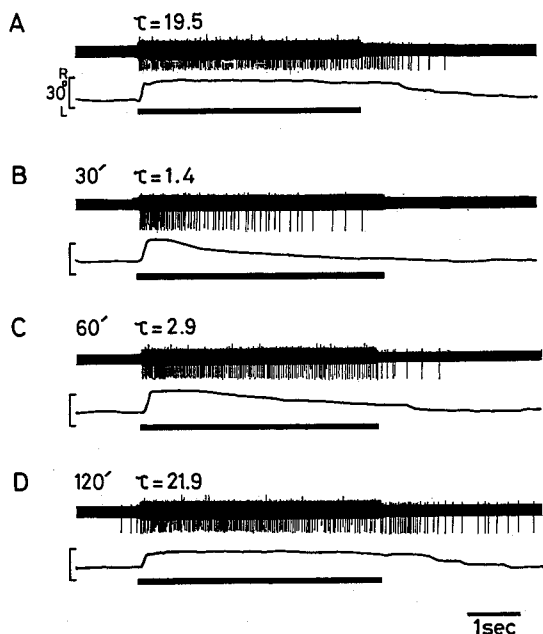


Fig. 7 Effect of the injection of lidocaine hydrochloride into the fastigial nucleus on prepositus neuron discharge. In each set of traces, the upper trace indicates the discharge of the right prepositus neuron, lower trace shows a horizontal DC-EOG. The length of the vertical bars corresponds to 30 degrees in each trace. The horizontal bars represent signal markers indicating the period of the cerebellar stimulation. A: Activation of the right prepositus neuron discharge and saccade evoked by the stimulation of the right side of the vermis, lobule VI before the injection. B-D: Activities of the prepositus neuron and eye movements 30 min after (B), 60 min after (C), and 120 min after (D) injection of lidocaine hydrochloride. τ : time constant of the eye position.

時定数 (τ) は、約 20 秒となった。この値は、調べられた 3 匹のネコにおいてほぼ共通しており、また再現性も認められた。

ここで刺激側と反対側の室頂核の尾側部 (P11-P12 付近) に $10 \mu\text{l}$ のハミルトンマイクロシリンジを用いて 1% 塩酸リドカインを $2-5 \mu\text{l}$ 注入し、同様に第 VI 小葉の刺激を行なった。この場合、急速性眼球運動は正常に誘発されたが、前位核ニューロンの tonic discharge の“漏れ”の程度が増加し、眼位変化の時定数は 1.4 秒まで短縮した。この値は、3 匹のネコにおいてほぼ共通していた。この塩酸リドカイン注入の効果は徐々に回復し、2 時間後には眼位変化の時定数も注入前の値にも

どった。以上の成績は、室頂核ニューロンの興奮性が水平眼位をコードする反対側の前位核ニューロンの tonic discharge の維持及び眼位の維持に関与していることを示唆するものとみなされた。

3.5 片側室頂核へのビククリン微量注入の効果

虫部皮質プルキンエ細胞の前位核及び眼位に対する制御効果を検討する目的で、3 匹のネコを用いて片側室頂核に GABA antagonist としての作用を持つビククリンを微量注入し、反対側の前位核ニューロンの発射活動及び眼位の変化を観察記録した (Fig. 8)。

右側の前位核において水平眼位をコードするニューロンの発射活動を記録しながら、左側室頂核の尾側部 (P11-P12 付近) に $10 \mu\text{l}$ のハミルトンマイクロシリンジを用いてビククリンを $1-5 \mu\text{l}$ 注入した。ビククリン注入後、右側前位核ニューロンの発射頻度は、十数秒間徐々に増加し、注入前の $20-30 \text{ impulses/s}$ から $80-90 \text{ impulses/s}$ に達した。これに伴い眼位も右方に偏位した。このビククリンの効果は 3-4 時間持続した。以上の成績は、虫部のプルキンエ細胞が室頂核ニューロンの興奮性を抑制することによって、水平眼位をコードする反対側の前位核ニューロンの発射頻度及び眼位を制御していることを示唆するものとみなされた。

4 考 察

4.1 眼位制御における前位核の機能

前位核ニューロンは、眼球運動に伴い発射活動が変化し、特にその発射頻度と眼位とが高い相関を示すことが既に明らかにされている⁹⁾。ネコを用いた今回の実験成績もこの報告と一致していた。また、前位核ニューロンは外転神経核などの眼球運動の motoneuron に直接投射していることが報告されている²²⁻²⁴⁾。以上の事実から前位核は、眼球運動の motoneuron に eye position command を出力するひとつの premotor center と考えられている⁹⁾。

この eye position command は速度信号 (velocity signal) を積分することにより得られると考えられており、従って、いわゆる神経積分器 (neural integrator) の存在が想定されている⁷⁾。最近、前位核内に眼球速度に 관련된発射活動を示すニューロンから眼球位置に 관련된発射活動を示すニューロンまで、各段階の特性を持ったニューロンが存在することから、前位核自体が神経積分器としての機能を持つのではないかと考えられるに至った^{8,9)}。しかし、小脳の切除を行なうと神経積分器に漏れ (leaky integrator) が生じることから、脳幹の積分器は漏れの時定数が短い不完全積分器であ

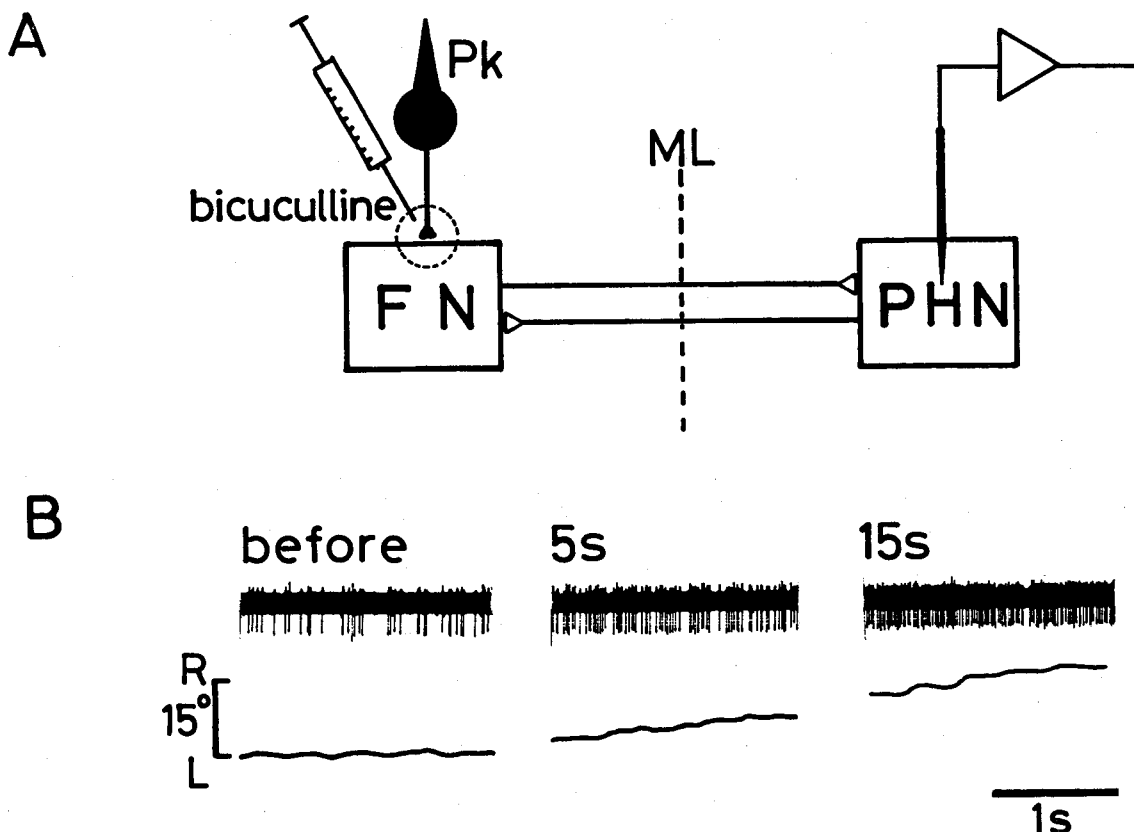


Fig. 8 Effect of the bicuculline injection into the fastigial nucleus on the activity of the contralateral prepositus neuron encoding horizontal eye position. A: Schematic diagram showing bicuculline injection and the unit recording of the prepositus neuron. B: Tonic discharge of the prepositus neuron and horizontal DC-EOGs before, 5 sec and 15 sec after the injection. Pk: Purkinje cell. FN: fastigial nucleus. PHN: prepositus hypoglossi nucleus. ML: midline.

り、小脳がこの神経積分器の漏れの時定数を延長する働きを有していると考えられている^{25,26}。前位核は、室頂核から直接投射を受けていることから^{11,12}、上記の神経積分器に対する小脳の作用は、室頂核が関与していると考えられる。

4.2 室頂核—前位核間の相互興奮性回路の特性と機能

すでに述べたように室頂核は両側の前位核に直接投射しているが^{11,12}、また前位核から両側の室頂核に対しても投射線維を送っていることがhorseradish peroxidase (HRP)を用いた解剖学的研究から明らかにされている²⁷。しかし、この室頂核—前位核間の回路における神経生理学的な特性については、これまであまり研究されていなかった。今回の研究から、少なくとも室頂核と反対側の前位核との間の回路は、相互的な興奮性の単シナプス性経路であることが示唆された。

一般に、上記のような小脳核と脳幹との間の相互的な興奮性回路は、インパルスが回路内を循環するいわゆる反響回路 (reverberating circuit) を形成していると考えられている^{28,29}。今回の研究において、室頂核と前位核とを結合するニューロンがそれぞれの核内に密に存在し、また室頂核の同一部位の刺激に対して、反対側の前位核において逆方向性及び順方向性発射の両方が記録される場合があることから、個々のニューロン間に相互的な興奮性の単シナプス性接続が存在する可能性が示唆された。また、室頂核の連続微小電気刺激によって反対側の前位核ニューロンに3—5秒の後発射を伴う促進性効果が認められた。これらの実験成績は、室頂核と反対側の前位核との間の回路がひとつの反響回路として働いている可能性を支持するものである²⁹。

反響回路は、一般にその回路を構成するニューロン

の興奮性を維持する働きがあるといわれている²⁹⁾。もし、室頂核と反対側の前位核の間の回路が反響回路として機能しているとするならば、この回路が神経積分器としての前位核の興奮性を維持し、漏れの時定数を延長する働きをもつものと推測される。今回の研究において、塩酸リドカインの微量注入による片側室頂核のブロックにより反対側の前位核ニューロンの興奮性が低下し、漏れの時定数の短縮が認められた。この実験成績は、室頂核—前位核間の回路が神経積分器としての前位核の興奮性の維持に関与している可能性を示唆している。今後この回路の特性についてさらに検討する必要があると考えられる。

4.3 前位核に対する小脳虫部の抑制性効果

水平眼位をコードする前位核ニューロンの発射は、反対側の小脳虫部第VI小葉の微小電気刺激により抑制性効果を受けた。小脳皮質の出力であるプルキンエ細胞は、GABA性の抑制性ニューロンと考えられており¹³⁾、上記の前位核ニューロンに対する抑制性効果は、プルキンエ細胞が刺激されたことによるものと推測される。現在までのところ、解剖学的研究において³⁰⁾、小脳虫部のプルキンエ細胞が反対側の前位核に直接投射しているとの結果は得られていない。しかし、反対側の前位核と興奮性の単シナプス性回路を有する室頂核は、同側の小脳虫部のプルキンエ細胞から直接投射を受けている³¹⁾。このことから第VI小葉のプルキンエ細胞が室頂核ニューロンの発射活動を抑制することにより反対側の前位核ニューロンの活動が脱促進 (disfacilitation) される可能性が考えられる。

今回の研究において、GABA antagonist としての作用を持つピククリンの室頂核内への微量注入により反対側の前位核ニューロンの発射頻度が増加し、これに伴い眼位が注入側と反対側に偏位する現象が認められた。この実験成績は、小脳虫部のプルキンエ細胞が室頂核ニューロンの発射活動を抑制することによって、前位核ニューロンの興奮性を抑制的に制御している可能性を示唆する。

4.4 眼位制御における小脳虫部の機能

運動制御における小脳の機能は、末梢の感覚器からの入力を処理し、その変化に応じて小脳核レベルに発生する比較的粗雑な興奮性パターンをプルキンエ細胞がけずりとり (抑制的彫刻作用, inhibitory sculpturing function), 運動系の出力を再校正 (recalibration) することにあると考えられている³²⁾。小脳虫部の第V—VII小葉は、視覚性入力とともに外眼筋からの固有感覚性入力も存在し²⁻⁶⁾、眼窩内での眼球位置の情報を受けて

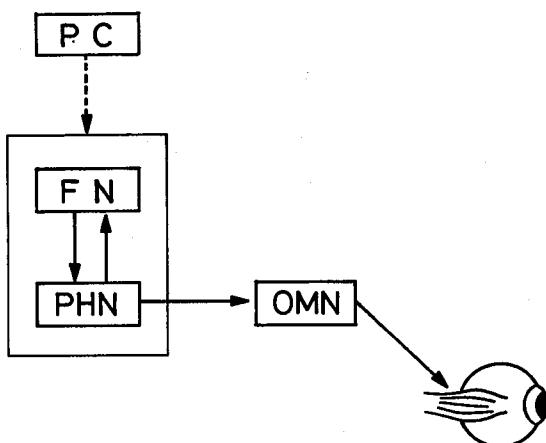


Fig. 9 Schematic circuit diagram for the eye position control. PC: Purkinje cell. FN: fastigial nucleus. PHN: prepositus hypoglossi nucleus. OMN: ocular motor neuron.

いると思われる。このことから、少なくとも水平の眼位制御において、第VI小葉がこれらの眼球位置情報をもとに室頂核—前位核間の回路に発生する“粗雑な eye position command”を再校正していると推察される。すでに述べたように前位核ニューロンは、眼球運動の motoneuron に投射しており、premotor center としての機能をもっと考えてられている⁸⁾。従って、小脳虫部、前位核及び motoneuron の三者は、Fig. 9 に示すような回路を形成し、水平眼位を制御しているものと思われる。

第1報¹⁾において、著者は小脳虫部の電気刺激により誘発される眼球運動の解析から、小脳虫部内において眼位制御に関する空間的機能局在が存在する可能性を示した。この結果は、第VI小葉が水平眼位を制御しているという今回の成績と一致するものであった。第1報における成績から、上向き眼位及び下向き眼位は、それぞれ第V及び第VII小葉において制御されていると推測される。垂直眼位をコードをする premotor center は、中脳網様体 (mesencephalic reticular formation) 及びカハール間質核 (interstitial nucleus of Cajal) 付近に存在すると考えられている^{33,34)}。室頂核ニューロンは、これらの領域にも直接投射線維を送っていることが解剖学的に明らかにされているので^{35,36)}、小脳虫部の第V及び第VII小葉がこの系を介して垂直眼位の制御に関与しているかもしれない。今後さらに垂直眼位の制御系について生理学的解析を進める必要があると考えられる。

5 結 論

眼位制御における小脳虫部の機能を知る目的で、下位離断脳ネコを用い、小脳虫部及び室頂核と舌下神経前位核との間の神経回路を電気生理学的及び薬理学的手法を用いて解析した。

前位核及び一部 DMR 内において、同側水平方向の眼位をコードするニューロンの発射活動が多く記録され、眼位と発射頻度との間に高い相関を認めた。この前位核と反対側の室頂核との間には、単シナプス性の相互興奮性回路が存在し、両者間に反響回路を形成している可能性が示唆された。小脳虫部の第VI小葉のプルキンエ細胞は、この相互興奮性回路の興奮性レベルを抑制することによって、眼位を制御しているとみなされた。

謝 辞

稿を終えるあたり、御指導、御校閲を賜りました青木 藩教授に深謝いたします。また、研究に際し貴重な御助言をいただいた山形大学工学部情報工学科河原剛一助教授（前本学生理学第2講座講師）並びに本教室の藤戸 裕講師と御協力いただいた枝村正人先生はじめ教室員各位に感謝いたします。

文 献

1. 大塚賢二, 枝村正人, 河原剛一: 小脳虫部の眼位制御に果たす役割 第1報 小脳虫部の微小電気刺激により誘発される眼球運動の特性. 札幌医誌 55, 65-76 (1986).
2. Snider, R. S. and Stowell, A.: Receiving areas of the tactile, auditory, and visual systems in the cerebellum. *J. Neurophysiol.* 7, 331-357 (1944).
3. Kawamura, K. and Brodal, A.: The tectopontine projection in the cat: An experimental anatomical study with comments on pathways for teleceptive impulses to the cerebellum. *J. Comp. Neurol.* 149, 371-390 (1973).
4. Schwarz, D. W. F. and Tomlinson, R. D.: Neuronal responses to eye muscle stretch in cerebellar lobule VI of the cat. *Exp. Brain Res.* 27, 101-111 (1977).
5. Fuchs, A. F. and Kornhuber, H. H.: Extraocular muscle afferents to the cerebellum of the cat. *J. Physiol.(Lond.)* 200, 713-722 (1969).
6. Batini, C.: Extraocular muscle input to the cerebellar cortex. *Prog. Brain Res.* 50, 315-324 (1979).
7. Leigh, R. J. and Zee, D. S.: *The Neurology of Eye Movement.* 39-68, Davis, Philadelphia (1983).
8. Lopez-Barneo, J., Darlot, C. and Berthoz, A.: Functional role of the prepositus hypoglossi nucleus in the control of gaze. *Prog. Brain Res.* 50, 667-679 (1979).
9. Lopez-Barneo, J., Darlot, C., Berthoz, A. and Baker, R.: Neuronal activity in prepositus hypoglossi nucleus correlated with eye movement in the alert cat. *J. Neurophysiol.* 47, 329-352 (1982).
10. Baker, R., Gresty, M. and Berthoz, A.: Neuronal activity in the prepositus hypoglossi nucleus correlated with vertical and horizontal eye movement in the cat. *Brain Res.* 101, 366-371 (1975).
11. Walberg, F.: Fastigiofugal fibers to the perihypoglossal nuclei in the cat. *Exp. Neurol.* 3, 525-541 (1961).
12. Batton, R. R., Jayaraman, A., Ruggiero, D. and Carpenter, M. B.: Fastigial efferent projections in the monkey: An autoradiographic study. *J. Comp. Neurol.* 174, 281-306 (1977).
13. Ito, M.: *The Cerebellum and Neural Control.* 51-66, Raven Press, New York (1984).
14. Ohtsuka, K., Edamura, M. and Aoki, M.: Functional role of cerebello-prepositus circuit in the control of gaze in the cat (abstract). *Neurosci. Res.* (in press).
15. Snider, R. S. and Niemer, W. T.: *A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain.* The University of Chicago Press, Chicago (1970).
16. Aoki, M.: Afferent inhibition on various types of cat's cuneate neurons induced by dynamic and steady tactile stimuli. *Brain Res.* 221, 257-269 (1981).
17. Lipski, J.: Antidromic activation of neurones as an analytic tool in the study of the central nervous system. *J. Neurosci. Meth.* 4, 1-32 (1981).
18. Fuller, J. H. and Schlag, J. D.: Determination of antidromic excitation by the collision test: Problems of interpretation. *Brain Res.* 112, 283-298 (1976).
19. Jankowska, E. and Roberts, W. J.: An electrophysiological demonstration of the axonal projections of single spinal interneurons in the cat. *J. Physiol.(Lond.)* 222, 597-622 (1972).
20. Eccles, J. C.: *The Physiology of Synapses.* Springer, Berlin (1964).
21. Collins, C. C.: Orbital Mechanics, In: Bach-y-Rita, P., Collins, C. C. and Hyde, J. E.: *The Control of Eye Movements.* 283-326, Academic

- Press, New York (1971).
22. Baker, R. and Berthoz, A.: Is the prepositus hypoglossi nucleus the source of another vestibulo-ocular pathway? *Brain Res.* **86**, 121-127 (1975).
 23. Baker, R. Berthoz, A. and Delgado-Garcia, J.: Monosynaptic excitation of trochlear motoneurons following electrical stimulation of the prepositus hypoglossi nucleus. *Brain Res.* **121**, 157-161 (1977).
 24. Graybiel, A. M. and Hartwig, E. A.: Some afferent connections of the oculomotor complex in the cat: An experimental study with tracer techniques. *Brain Res.* **81**, 543-551 (1974).
 25. Robinson, D. A.: The effect of cerebellectomy on the cat's vestibulo-ocular integrator. *Brain Res.* **71**, 195-207 (1974).
 26. Leigh, R. J. and Zee, D. S.: *The Neurology of Eye Movement*. 89-108, Davis, Philadelphia (1983).
 27. Ruggiero, D., Batton, R. R., Jayaraman, A. and Carpenter, M. B.: Brain stem afferents to the fastigial nucleus in the cat demonstrated by transport of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.* **172**, 189-210 (1977).
 28. Ito, M.: *The Cerebellum and Neural Control*. 135-148, Raven Press, New York (1984).
 29. Tsukahara, N., Bando, T., Murakami, F. and Oda, Y.: Properties of cerebello-precerebellar reverberating circuits. *Brain Res.* **274**, 249-259 (1983).
 30. McCrea, R. A., Baker, R. and Delgado-Garcia, J.: Afferent and efferent organization of the prepositus hypoglossi nucleus. *Prog. Brain Res.* **50**, 653-665 (1979).
 31. Brodal, A.: *Neurological Anatomy*. 294-393, Oxford University Press, New York (1981).
 32. Ito, M.: *The Cerebellum and Neural Control*. 354-405, Raven Press, New York (1984).
 33. Büttner, U., Büttner-Ennever, J. A. and Henn, V.: Vertical eye movement related activity in the rostral mesencephalic reticular formation of the alert cat. *Brain Res.* **130**, 239-252 (1977).
 34. King, W. M., Fuchs, A. F. and Magnin, M.: Vertical eye movement-related responses of neurons in midbrain near interstitial nucleus of Cajal. *J. Neurophysiol.* **46**, 549-562 (1981).
 35. Hirai, T., Onodera, S. and Kawamura, K.: Cerebellotectal projections studied in cats with horseradish peroxidase or tritiated aminoacids axonal transport. *Exp. Brain Res.* **48**, 1-12 (1982).
 36. Sugimoto, T., Mizuno, N. and Uchida, K.: Distribution of cerebellar fiber terminals in the midbrain visuomotor areas: An autoradiographic study. *Brain Res.* **238**, 353-370 (1982).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西17丁目

札幌医科大学生理学第2講座 大塚賢二